



The role of histaminergic neurotransmission in locomotor activity and anxiety-like behavior in mice

著者	MOHSEN ATTAYEB SALEH
号	84
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3315号
URL	http://hdl.handle.net/10097/61261

氏 名	Mohsen Attayeb S.
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 26 年 9 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	The role of histaminergic neurotransmission in locomotor activity and anxiety-like behavior in mice (マウスの自発運動量と不安様行動におけるヒスタミン神経系 の役割)
論文審査委員	主査 教授 谷内 一彦 教授 柳澤 輝行 教授 菅原 明

論 文 内 容 要 旨

Histaminergic neurons are located in the tuberomamillary nucleus and project to almost all brain regions. They are involved in sleep-wakefulness regulation in integration with other systems. H₃R antagonists increase histamine release and modulate other neurotransmitters by affecting other neurons in the brain. The prototype H₃R antagonist, thioperamide, increases locomotor activity and anxiety-like behaviors. However, the mechanism underlying these effects has not been fully elucidated. Similar to effects of H₃R antagonists, sleep deprivation also activates histaminergic neurotransmission and affects other neurotransmitters.

This thesis reports the new roles of histaminergic neurotransmission in mice and consists of two parts: (1) The H₃R antagonist project: this reports the use of a newly developed H₃R antagonist, JNJ-10181457 (JNJ), to determine the mechanism underlying the H₃R-mediated change in locomotor activity and anxiety-like behaviors, to better understand brain functions and (2) The chronic sleep deprivation project: this reports the use of dietary histamine restriction to prevent activation of histaminergic neurotransmission, to understand the influence of such an activation on negative outcomes of chronic sleep deprivation.

In The H₃R antagonist project, Male wild-type C57BL/6 black mice were treated with JNJ, and then assessed for anxiety-like behaviors in the elevated zero-maze and open-field tests. Locomotor activity was measured in an open-field test after α -fluoromethyl histidine (FMH), an irreversible histidine decarboxylase inhibitor, was administered to deplete brain histamine. FMH ameliorated the effect of JNJ on locomotor activity. The effect of H₃ blockade on locomotor activity was also examined in H₁ and H₂ receptor gene knockout mice (H₁RKO and H₂RKO, respectively), results of which showed that H₁RKO mice, but not H₂RKO mice, were affected. Anxiety-like behaviors were examined after blocking H₁R using diphenhydramine or H₂R using zolantidine. Zolantidine abolished the effect of JNJ, while diphenhydramine did the same but to a lesser extent. Following the behavioral studies, we used high performance liquid chromatography (HPLC) to measure the effects of JNJ on brain levels of histamine, N τ -methylhistamine (tMH), and other monoamines, demonstrating an increase in histamine turnover ratio but no change in the levels of the other monoamines.

In The chronic sleep deprivation project, a forced locomotor method was used to induce

four weeks of partial sleep deprivation for 20 hours per day, while a low histamine diet was used to prevent activation of histaminergic neurotransmission. Forty C57/6J black mice were divided to four groups: normal sleep plus normal diet, normal sleep plus low-histamine diet, sleep-deprived plus normal diet, and sleep-deprived plus low-histamine diet. We examined the behavior of the mice weekly for three weeks using open-field, elevated zero-maze, and Y maze, and ran a light-dark chamber test on the 4th week. At the end of the experiment, we measured histamine turnover ratio using HPLC and the mRNA expression level of the histamine-producing enzyme histidine decarboxylase (HDC) using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). We found that mice in the sleep-deprived and histamine-restricted group showed increased anxiety-like behavior in the open-field, elevated zero-maze, and light-dark chamber tests. We also found that the activation of histaminergic neurotransmission was prevented by a low-histamine diet.

In conclusion, histaminergic neurotransmission activation using H_3R antagonist increased the locomotor activity via H_2R dependent mechanism, and anxiety-like behaviors through activation of both H_1R and H_2R . Furthermore, histaminergic neurotransmission alleviates the negative impact of chronic sleep deprivation on anxiety-like behavior.

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 The role of histaminergic neurotransmission in locomotor activity and anxiety-like behavior in mice

（マウスの自発運動量と不安様行動におけるヒスタミン神経系の役割）

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 機能薬理学分野

氏名 Mohsen Attayeb Saleh

ヒスタミン神経は視床下部・結節乳頭核に限局して存在して脳全体に投射している。ヒスタミン神経は他の神経系と連携して睡眠・覚醒の制御に特に重要な役割も持っている。ヒスタミン H_3 受容体拮抗薬はヒスタミン神経からのヒスタミン遊離を促進し、また他の神経系に作用して他の神経伝達物質遊離を促進する。 H_3 受容体拮抗薬の原型であるイミダゾール化合物 thioperamide の投与は自発運動量と不安様行動を増加させる。しかし H_3 受容体拮抗薬によるこれらの作用メカニズムは今まで十分に明らかになっていなかった。 H_3 受容体拮抗薬と同様に睡眠除去はヒスタミン神経系を活性化させてヒスタミンを神経から遊離させるが、食餌由来のヒスタミンがどのような役割をしているか十分に研究されていない。本学位はこの点について研究を行った。本学位は上記の観点から2種類の異なる研究から構成され、ヒスタミン神経系に関する新しい機能を示唆している。

（1）新しく開発された非イミダゾール H_3 受容体拮抗薬である JNJ-10181457 (JNJ) とヒスタミン H_1 、 H_2 受容体受容体ノックアウトマウスを用いて H_3 受容体を介する自発運動量と不安様行動に關与する作用機序を明らかにした。

（2）食餌由来のヒスタミンを低下させることにより長期の慢性的睡眠除去によるヒスタミン神経系の活性化が阻害され、その結果として睡眠除去による悪い影響に關与していることを明らかにした。

結論として、本研究から H_3 受容体拮抗薬は H_2 受容体を介して自発運動量を増加させ、 H_1 受容体と H_2 受容体を介して不安様行動を増強させることが初めて明確になった。さらにヒスタミン神経系の活性化が慢性的な睡眠除去による不安様行動を低減させ、‘悪玉’と考えられている食餌由来のヒスタミンはヒスタミン神経系の活性化に重要であることを初めて示している。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。